

N° 24
Septembre 2015

LA LETTRE



29 MAI - 2 JUIN
CHICAGO
ANNUAL MEETING
ASCO
2015

2015 ASCO Annual Meeting
Illumination & Innovation
transforming data into learning





Pr Julien Taïeb - HEGP



Dr Aziz ZAANAN - HEGP

SOMMAIRE

Pascal ARTRU, Côme LEPAGE, Rosine GUIMBAUD, Gérard LLEDO, Astrid LIEVRE et Julien TAÏEB ont contribué à cette Lettre FFCD post ASCO

p 2 - 6	CANCER GASTRIQUE STADE AVANCÉ
p 6 - 7	CANCER (ŒSO-) GASTRIQUE TRAITEMENT ADJUVANT
p 8 - 10	CANCER COLORECTAL non métastatique
p 10 - 13	CANCER COLORECTAL métastatique
p 14 - 15	CANCER DU PANCRÉAS
p 15	CANCER DES VOIES BILIAIRES
p 16	CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE
p 17	CANCER DE L'ANUS
p 18 - 19	TUMEURS ENDOCRINES
p 19	NOUVELLES DU CRGA
p 20- 27	ESSAIS EN COURS
p 28	AGENDA DE LA FFCD 2015 - 2016

CANCER GASTRIQUE STADE AVANCÉ

Echec retentissant et confirmé des Ac anti-MET dans le traitement des cancers gastriques avancés :

Le ciblage thérapeutique de MET (récepteur TK dont le ligand est HGF) était annoncé comme un espoir thérapeutique pour le sous-groupe des cancers gastriques de mauvais pronostic surexprimant le récepteur MET et/ou avec amplification du gène MET.

Deux études de phase III (RILOMET et METGastric) évaluant des Ac anti-MET (ciblant le ligand ou le récepteur) dans les cancers gastriques surexprimant MET et une étude de phase II (MEGA-PRODIGE 17) démontrent malheureusement le contraire. L'échec est clair et définitif.

Étude RILOMET : 1^{er} échec à large échelle des Ac anti-MET dans le cancer gastrique

D. Cunningham et *al.*, A 4000

Après une étude prometteuse de phase II (T. Iveson et *al.*, Lancet Oncol 2014; 15 : 1007-18), le Rilotumumab (Ac anti-HGF) a été évalué en phase III en 1^{ère} ligne de traitement des adénocarcinomes œsogastriques avec expression de MET (et HER2 négatif) selon le schéma : **ECX + Rilotumumab versus ECX + placebo.**

L'objectif principal était la survie globale.

L'étude a randomisé 609 patients puis les traitements ont été interrompus prématurément par l'IDMC pour inefficacité.

Non seulement on ne constatait pas de bénéfice du Rilotumumab mais



RILOMET-1 : Ac anti-HGF

Estomac ou cardia avec expression IHC de MET (et HER2 nég.)

**AdénoK LA ou M+
L1**
≥ 18 ans - IP OMS 0-1
N = 609
(nov. 2012 - nov. 2014)

R 1:1

ECX + Rilotumumab
15 mg/kg/3 semaines
n = 304

10 cures puis Rilo. monothérapie

ECX + Placebo
n = 279

10 cures puis placebo seul

**Objectif principal :
- Survie Globale**

D. Cunningham *et al.*, ASCO 2015, A 4000

MET - Gastric : Ac anti-MET

Estomac ou cardia avec expression IHC de MET (et HER2 nég.)

L1
≥ 18 ans
IP OMS 0-1
N = 562 / 800
(nov. 2012 - nov. 2014)

R 1:1

FOLFOX + Onartuzumab
n = 283

Onartuzumab 10 mg/kg/2 sem.

FOLFOX + Placebo
n = 279

Objectif principal :
- Survie Globale
en ITT et dans la
population MET ≥ 2+

M. Shah *et al.*, ASCO 2015, A 4012

les résultats étaient même en défaveur du bras avec Rilotumumab :

	ECX + Rilotumumab (n = 304)	ECX + placebo (n = 305)	p
SG méd	9,6 mois	11,5 mois	HR : 1,36 ; P = 0,021
SSP méd	5,7 mois	5,7 mois	HR : 1,27 ; P = 0,025
RO	30 %	39,2 %	P = 0,030

De plus, même les analyses des sous-groupes avec surexpression de MET ou avec amplification du gène MET ne montraient aucun bénéfice de la thérapie ciblée.

Il s'agit donc d'un échec retentissant du Rilotumumab en association à une chimio de 1^{ère} ligne (ECX) dans le traitement du cancer gastrique. Cette étude de phase III négative sonne le glas du rilotumumab dans le traitement du cancer gastrique.

METGastric : 2^{ème} échec des anti-MET dans le traitement des cancers gastriques

M. Shah *et al.*, A4012

L'Onartuzumab, Ac anti-MET, a été évalué en phase III dans le traitement de 1^{ère} ligne des cancers gastriques surexprimant MET (≥ 1+) en association avec la chimiothérapie (FOLFOX). Le schéma de cette étude était « **FOLFOX + Onartuzumab versus FOLFOX + placebo** » et l'objectif était d'une part la survie globale dans la population globale et d'autre part la survie globale dans la population des patients avec surexpression tumorale de MET ≥ 2+.

Huit cents malades devaient être inclus mais l'étude a été interrompue après 562 inclusions à l'annonce des résultats négatifs de l'étude de phase II (M. Shah *et al.*, Abs. 2 ASCO GI 2015).

Les résultats ne montrent aucun bénéfice de l'Onartuzumab, ni dans la population globale de l'étude (HR : 0,82 [0,59 - 1,15] p=0,24), ni chez les 211 patients (37 %) avec surexpression tumorale de MET ≥ 2+ (HR : 0,64 [0,40 - 1,03] ; p=0,062)

Aucun bénéfice n'apparaissait non plus au sein des objectifs



secondaires : taux de réponse : 40,5 % Placebo vs 46 % Onartuzumab et survie sans progression : respectivement 6,8 vs 6,7 mois HR 0,90 [0,71 - 1,19].

Le développement de l'Onartuzumab est maintenant arrêté.

Il s'agit donc de la 2^{ème} étude de phase III disponible dans le cancer gastrique en 1^{ère} ligne évaluant un Ac ciblant la voie MET... et clairement négative.

MEGA (PRODIGE 17) : anti-MET et anti-EGFR en phase II, décevant aussi

D. Malka et al., A4013

MEGA, l'étude PRODIGE 17, évaluant en phase II randomisée le Panitumumab (Ac anti-EGFR) ou le Rilotumumab (Ac anti-HGF / voie MET) en association avec le FOLFOX en 1^{ère} ligne de traitement des cancers œso-gastriques HER2 négatifs (n = 162) est une étude «positive... négative».

Cent soixante deux malades atteints de cancer gastrique avancé HER2 négatif (mais sans sélection sur les cibles MET ou EGFR) ont été randomisés entre 3 bras : **FOLFOX versus FOLFOX + Rilotumumab versus FOLFOX + Panitumumab**.

Certes le taux de survie sans progression à 4 mois > 60 % (objectif principal de l'étude) est atteint dans les 2 bras tests (63 % dans les 2 bras)... mais sans avantage par rapport au bras FOLFOX seul (74 %), alors que la toxicité est majorée.

Il s'agit de résultats malheureusement concordant avec ceux de l'étude REAL-3 (T. Waddell et al., Lancet Oncol 2013 ; 14) pour le panitumumab et avec ceux de l'étude RILOMET (présentée ci-dessus) pour le Rilotumumab.

Il faudra donc attendre une bien meilleure compréhension des voies biologiques et des biomarqueurs avant de se réattaquer à ces cibles tumorales.

D'autres thérapies ciblées ont été testées et ont fait l'objet d'études plus précoces : d'une part un inhibiteur du récepteur 2 du FGF (échec) et d'autre part le regorafenib (succès)

FGFR2 (essai SHINE, phase 2) : nouvelle cible, nouvel échec

YJ. Bang et al. A4014

Le gène du récepteur 2 du FGF (Fibroblast Growth Factor) est amplifié dans 5 à 10% des cancers gastriques et une polysomie

est retrouvée dans plus de 20 % des cas. Son rôle dans la carcinogénèse est évoqué et, à ce titre, il représente une cible thérapeutique intéressante.

L'AZD4547 est un inhibiteur sélectif des récepteurs FGF. Son efficacité a été évaluée au cours d'une étude de phase II randomisée. 960 malades ont été « screenés » pour sélectionner 71 malades avec amplification ou polysomie de FGFR2.

Les 71 patients ont été randomisés entre AZD4547 (n=41) (80 mg PO x 2/j ; 2 semaines sur 3) versus Paclitaxel (n=30).

L'objectif principal était la survie sans progression.

La tolérance était bonne mais aucune amélioration de la survie sans progression n'a été notée, y compris chez les patients avec amplification de FGFR2 (excluant ceux avec seulement une polysomie)... De même les résultats en terme de réponse tumorale objective étaient négatifs (12 % de RO dans chaque bras).

Les analyses tissulaires ont révélé une grande hétérogénéité intratumorale de l'amplification FGFR2 et une faible concordance avec l'expression de FGFR2. La cible reste donc encore difficilement évaluable et dans ces conditions l'évaluation de cette nouvelle thérapie ciblée s'avère décevante.

Essai INTEGRATE (phase 2) : regorafenib & cancer œso-gastrique

N. Pavlakis et al., A 4003

Après le Ramucirumab et l'Apitinib (ayant tous les deux démontré une efficacité), c'est au tour du Regorafenib, autre thérapie anti-angiogénique d'être évaluée en monothérapie dans le traitement des adénocarcinomes œso-gastriques avancés en 2^{ème} ligne et plus.

Il s'agit ici d'une étude de phase II ayant randomisé (ratio 2:1) 147 malades évaluable en 2^{ème} ligne (42 %) ou 3^{ème} ligne (58 %) selon le schéma : **regorafenib 160 mg/j 3 sem / 4 (n=97) versus placebo (n=50)**, avec pour objectif principal la survie sans progression.

Cette étude est clairement positive avec une amélioration significative de la SSP médiane : 2,6 vs 0,9 mois (HR : 0,40 ; $p < 0,0001$) et une tendance à l'amélioration de la survie globale toutefois non significative (mais 60 % des malades du bras placebo avaient eu un cross over).

Le profil de tolérance restait correct avec essentiellement une HTA et une cytololyse majorées dans le bras Regorafenib.



Cette étude de phase II positive confirme l'intérêt d'une thérapie anti-angiogénique en monothérapie en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement des cancers gastriques déjà démontré en phase III (Fuchs, Lancet 2014 ; Qin et al., ASCO 2014 Abs. 4003)

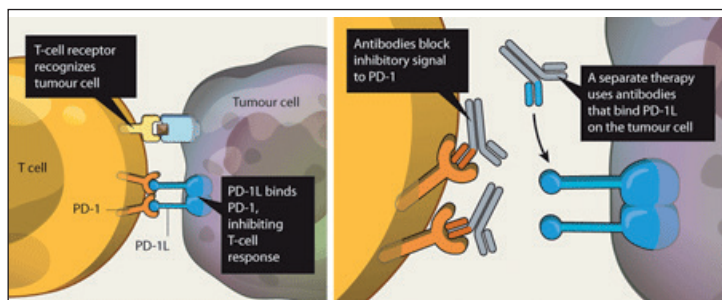
Cependant ces résultats restent à confirmer en phase 3 en intégrant les nouveaux standards : le placebo n'est en effet plus justifié en 2^{ème} ligne puisque, dans cette situation, l'efficacité des cytotoxiques est démontrée (irinotecan, taxanes...) ainsi que leur association avec le Ramucirumab (Wilke et al., Lancet Oncol 2014).

Enfin, on notait, à 6 mois, un taux de survie sans progression de 26 % et de survie globale de 66 %.

L'immunothérapie s'ouvre aux cancers œso-gastriques avec le Pembrolizumab

YJ. Bang et al., A 4001

PD1 est un récepteur présent à la surface des lymphocytes T anti-tumoraux ; la fixation des ligands PD-L1 / PD-L2 (présents sur les cellules présentatrices d'Ag et les cellules tumorales) induit une inhibition de l'activité anti-tumorale des cellules T. Ce mécanisme est donc impliqué dans le développement tumoral.



Le pembrolizumab, Ac anti-PD-L1/PD-L2, poursuit son avancée dans le domaine de l'oncologie digestive. L'étude japonaise de phase Ib (KEYNOTE-012 / gastric cohort) a évalué son efficacité et sa tolérance chez des patients porteurs de cancers gastriques exprimant PD-L1.

Parmi 162 patients porteurs d'un cancer gastrique métastatique en échec d'au moins une ligne de chimiothérapie, 65 présentaient une surexpression de PD-L1 (dans le stroma ou dans plus de 1 % des cellules tumorales) ; parmi eux 39 ont pu être inclus et traités par pembrolizumab (10 mg/kg IV toutes les 2 semaines pendant maximum 2 ans). Deux tiers d'entre eux avaient déjà

reçu au moins 2 lignes de chimiothérapie.

Le taux de réponse objective (critère principal) était de 22 % [IC : 10-39] en lecture centralisée (33 % [IC: 19-50] selon les investigateurs) et la durée de réponse médiane de 40 semaines.

Les résultats préliminaires d'analyse du taux d'expression de PD-L1 semblent montrer une corrélation avec la réponse.

Enfin, on notait, à 6 mois, un taux de survie sans progression de 26 % et de survie globale de 66 %.

Le profil de tolérance était correct avec 12,8 % de toxicité de grade ≥ 3 sans décès toxique, ni arrêt thérapeutique.

Au total, ces preuves d'efficacité thérapeutique du pembrolizumab dans le cancer gastrique sont encourageantes ; une étude de phase II (KEYNOTE-059 : 2 cohortes : pembro en monothérapie en 3^{ème} ligne ou pembro en association avec 5FU-Platine en 1^{ère} ligne) et une étude de phase III (KEYNOTE-061 : pembro. vs docetaxel en 2^{ème} ligne) sont déjà programmées.

Notons que la cohorte « œsophage » de KEYNOTE-012 a aussi été présentée. Elle regroupe 37 cas (dont 77 % d'épidermoïdes) soit 41 % des 90 cas « screenés » pour PD-L1/2. Le taux de réponse était du même ordre : 23 %. Cette pathologie devrait aussi faire l'objet d'une étude de phase 2.

REGATTA : place de la gastrectomie en situation métastatique...

HK. Yang, et al., A 200

La prise en charge du cancer gastrique métastatique repose sur la chimiothérapie, mais l'intérêt de la gastrectomie dans cette situation reste discuté, plusieurs études rétrospectives ayant suggéré un intérêt chez les malades en bon état général. Seule une approche prospective peut répondre à la question et s'affranchir du biais majeur de la sélection des patients.

Une étude asiatique (Japon / Corée) de phase III a randomisé (ratio 1:1) 164 malades porteurs d'un cancer gastrique métastatique synchrone entre **chimiothérapie seule (S1-CisPlatine) (n=86) seule vs gastrectomie puis chimiothérapie (n=89)**.

L'objectif principal était la survie globale. La population était limitée aux patients IP OMS 0-1, avec un seul critère péjoratif parmi les suivants (établis par TDM et/ou laparotomie) sans autre métastase à distance : soit plus de 2 métastases hépatiques, soit une carcinose péritonéale, soit des ganglions métastatiques para-aortiques. La chirurgie était une gastrectomie sub-totale ou totale



avec curage D1 sans résection de métastases.

L'étude, qui prévoyait d'inclure 330 malades, a été interrompue après l'analyse intermédiaire planifiée après 164 inclusions pour inefficacité (tableau ci-dessous).

	Chimiothérapie N=86	Gastrectomie + Cx N=89
Survi Globale médiane (95%CI)	16,6 m (13,7 - 19,8)	14,3 m (11,8 - 16,3)
Survie à 1 an (95%CI)	66,4 % (55,1 - 75,4)	57,1 % (46,1 - 66,6)
Survie à 2 ans (95%CI)	31,7 % (21,7 - 42,2)	25,1 % (16,2 - 34,9)

L'analyse de sous-groupe évoque un effet délétère de la gastrectomie chez les patients dont la tumeur primitive était proximale mais un possible effet bénéfique pour les tumeurs distales (n = 50).

Enfin, on notait une morbidité post-opératoire de 16 % (mais pas de mortalité post-op) et une majoration des toxicités dans le bras « gastrectomie puis chimio » par rapport au bras « chimio seule ».

Au total, hors essai la gastrectomie totale de principe ne doit pas être proposée même chez les patients sélectionnés (on peut cependant souligner que la « sélection » des patients dans cette étude était loin d'être optimale puisque la carcinose péritonéale était acceptée et que les patients du groupe chirurgie étaient d'emblée opérés sans contrôle préalable de la maladie métastatique par chimiothérapie...). La question de la gastrectomie en situation métastatique sera de nouveau prochainement explorée par l'essai de phase III SURGIGAST (coordonné par C. Mariette) cette fois-ci dans une population vraiment sélectionnée.



CANCER (ŒSO-)GASTRIQUE Traitement adjuvant

Le traitement péri-opératoire des cancers œsogastriques est une référence thérapeutique. Issu de l'étude MAGIC et de l'étude française (FNCLCC / FFCD) le schéma princeps est l'ECF ou le 5FU-Platine. Le FOLFOX est aussi utilisé en pratique (TNCD).

L'intérêt de schémas de chimiothérapie potentiellement plus actifs est en cours d'évaluation.

Des résultats préliminaires, et encourageants, d'une étude allemande ont été présentés.

Une étude anglaise a tenté de renforcer le classique schéma de chimiothérapie pré-opératoire par 5FU-Platine (sans post-opératoire) des cancers du bas œsophage ou cardia avec le (trop vieux) ECX... échec.

Essai FLOT4 : La régression tumorale après chimio pré-opératoire, avantage au FOLFOX + TAXOTERE

C. Pauligk et *al.*, A 4016

L'étude allemande FLOT4 est une étude de phase II-III (n = 714) qui évalue l'intérêt du schéma FLOT (association Taxotère-Folfox) par rapport au classique ECF ou ECX dans le traitement péri-opératoire des cancers de l'estomac et du cardia.

Les malades porteurs d'un cancer du cardia ou de l'estomac opérable sont randomisés entre **4 cures de FLOT (Docetaxel + 5FU-LV + Oxaliplatine) pré et post-opératoire versus 3 cures d'ECF (ou ECX) pré et post-opératoire.**

L'objectif principal de cette étude est bien sûr la survie globale, mais la régression tumorale histologique, induite par la chimiothérapie pré-opératoire et constatée sur la pièce d'exérèse, pourrait témoigner d'une 1^{ère} étape d'efficacité et constituer un critère de substitution (Phase II).

Le travail présenté à l'ASCO porte sur l'analyse de la régression tumorale à partir des 300 malades de la phase II.



Parmi eux 265 avaient du tissu analysable et 230 ont été opérés (cardia : 52 % ; estomac : 48 %). L'analyse était réalisée de façon centralisée et la régression histologique était évaluée selon la classification de Becker.

Les résultats sont clairement en faveur du schéma FLOT : significativement plus de patients opérés et plus de régression tumorale (voir tableau ci-dessous).

	ECF / ECX N=137		FLOT N=128		p value (2-sided)
CR	8	5,8 %	20	15,6 %	0,015
SR	23	16,8 %	27	21,1 %	
CR + SR	31	22,6 %	47	36,7 %	0,015
PR	28	20,4 %	23	18,0 %	
	FLOT		ECF (X)		p value (2-sided)
pas de chirurgie	24,8 %		41,8 %		p = 0,027

Il faudra bien sûr attendre les résultats complets de l'étude de phase III (dont les inclusions sont maintenant closes) mais il s'agit là d'un indice important d'activité du FLOT... et de la probable désuétude du schéma ECF (ECX).



Chimiothérapie néoadjuvante des adénocarcinomes du bas œsophage et du cardia

D. Alderson et al., A 4002

L'étude multicentrique anglaise de phase III « OEO5 » a évalué l'intérêt de l'intensification de la chimiothérapie pré-opératoire dans le traitement néoadjuvant des adénocarcinomes opérables du bas œsophage et du cardia: le schéma « **4 cures d'ECX pré-opératoire** » a été comparé au traitement standard « **2 cures de 5FU-Platine (CF) pré-opératoire** ». L'objectif principal était la survie globale.

897 malades ont été inclus en 6 ans : 96 % des patients du bras contrôle ont reçu les 2 cures de CF alors que 81 % des patients du bras test ont reçu les 4 cures d'ECX.

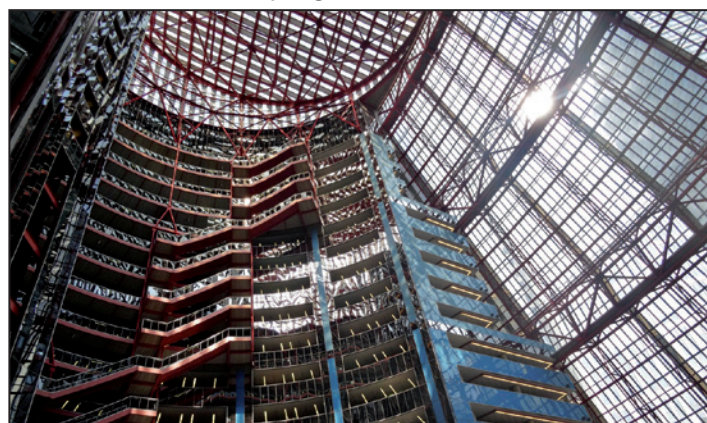
Le nombre de patients opérés était un peu plus important dans le bras « 2 CF » (91 % dans le bras ECX vs 87 %, $p=0,043$), mais le taux de régression tumorale était plus important dans le bras « 4 ECX » (score de Magard 1-3 : 15 % dans le bras CF vs 32 % ; $p<0,001$). Les taux de complications post-opératoires étaient similaires avec une mortalité post-opératoire de 2 % dans chaque bras.

L'objectif principal de l'étude n'a pas été atteint puisque la survie

globale était identique dans les 2 bras (HR : 0,92 [0,79 - 1,08], $p=0,8582$), de même que la survie sans récurrence (HR : 0,86 [0,74 - 1,01], $p=0,058$)

De plus, la toxicité (grade 3-4) était plus importante dans le bras « 4 ECX » (diarrhée, mucite, neutropénie, syndrome main-pied).

Cette étude permet de confirmer l'association « 5FU » comme standard dans cette situation : pas de place pour les anthracyclines et pour l'allongement de la chimiothérapie pré-opératoire des cancers du bas œsophage et du cardia.





CANCER COLORECTAL non métastatique

Valeur pronostique du statut MSI des cancers coliques de stade III à l'ère du FOLFOX adjuvant

Zaanan A. et al., A 3506

Le statut MSI des cancers coliques continue de faire parler de lui. En ce moment il est de nouveau à la mode avec l'espoir que les médicaments appelés « checkpoint inhibiteurs » qui marchent peu dans les tumeurs coliques, pourraient mieux fonctionner sur les tumeurs MSI car elles accumuleraient plus de mutations et donc de néoantigènes tumoraux ce qui les rendrait plus sensibles à ces immunothérapies.

Le travail présenté par Aziz Zaanan revient lui sur un serpent de mer de l'oncologie digestive : quid de l'impact du statut MSI des tumeurs coliques opérées. Brièvement il faut rappeler que ce sujet largement exploré depuis 10 ans n'est pas simple, car la plupart des séries ont étudié des populations de manière rétrospective, mélangeant des tumeurs coliques et rectales, de différents stades, sans traitement adjuvant ou traitées par 5FU seul, voire par FOLFIRI dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Ce travail a le mérite d'étudier une très large population (plus de 5000 patients), homogène (cancer colique, stade III), traitée par le standard de chimiothérapie actuel (FOLFOX) plus ou moins cetuximab, et issue d'essais randomisés prospectifs (PETACC8 and NCCTG N0147) assurant un niveau de qualité optimale des données. La question posée par les auteurs français et américains était la suivante : à l'ère du FOLFOX le statut MSI est-il toujours pronostique et y a-t-il une différence entre formes dites familiales (Syndrome de lynch) ou celles dites sporadiques ?

Les résultats du travail montrent :

- Que le statut MSI+ semble être de bon pronostic sans atteindre la significativité pour la population globale.

- En revanche, les résultats sur la survie sans récurrence et la survie globale sont statistiquement significatifs pour les 2000 patients traités par FOLFOX seul (traitement de référence).
- Pour ce qui est de la forme familiale (environ 30% des tumeurs MSI) elle semble être associée à de meilleures survies sans récurrence (HR : 0,62, $p=0,11$) et globale (HR : 0,42, $p=0,01$) avec un résultat à la limite de la significativité pour la survie sans récurrence comparativement à la forme sporadique.

Il semble donc qu'à l'ère du FOLFOX le statut MSI reste un marqueur pronostique des cancers coliques de stade III, et que le pronostic des formes familiales soit meilleur que celui des formes sporadiques.

Valeur pronostique des mutations BRAF et KRAS chez les patients opérés d'un cancer colique de stade III

Taïeb J. et al., A 3507

La valeur pronostique de la mutation BRAFV600E chez les patients atteints d'un CCR métastatique est bien reconnue aujourd'hui, de même que l'impact prédictif des mutations KRAS pour l'efficacité des anti-EGFRs.

En situation non métastatique, en revanche, les choses étaient moins claires avec des données issues de séries souvent rétrospectives, mélangeant des tumeurs coliques et rectales de différents stades, MSI ou MSS et des traitements variés.

Dans les études en situation adjuvante, si la mutation BRAF était le plus souvent associée à une très mauvaise survie après rechute, son impact sur le temps jusqu'à rechute était nettement moins évident. Concernant les mutations KRAS elles semblaient, dans les derniers articles publiés, ne pas être forcément toutes (diverses mutations du codon 12, mutation du codon 13) de mauvais pronostic. De plus leur valeur pronostique dans les cancers coliques proximaux et distaux semblait diverger.

Le pourcentage de patients mutés BRAF ou KRAS étant très différent en fonction du statut MSI de la tumeur, celui-ci pourrait aussi influencer l'analyse de la valeur pronostique de ces 2 mutations.

Ce travail franco-américain présenté par J. Taïeb a donc étudié les données de 3934 patients inclus dans les 2 grands essais



prospectifs testant le cetuximab en situation adjuvante en plus du FOLFOX après chirurgie pour un cancer colique de stade III (PETACC8 and NCCTG N0147), et pour lesquels l'ensemble des données moléculaires souhaitées étaient disponibles. La question posée était celle de la valeur pronostique des mutations BRAFV600E et KRAS exon 2 (le RAS complet n'est pas encore disponible pour ces études), sur le temps jusqu'à récurrence, la survie après rechute et la survie globale des patients MSS inclus dans ces études.

Le travail montre que dans cette population de patient MSS (90 % des stade III) les mutations BRAFV600E ou

KRAS exon 2 ont un réel impact pronostique péjoratif sur la rechute (HR : 1,6 et 1,49; $p < 0.001$), la survie après rechute (HR : 1,25 et 2,5 ; $p < 0.001$) et la survie globale (HR : 1,52 et 1,72 ; $p < 0.001$) (voir la figure ci-contre).

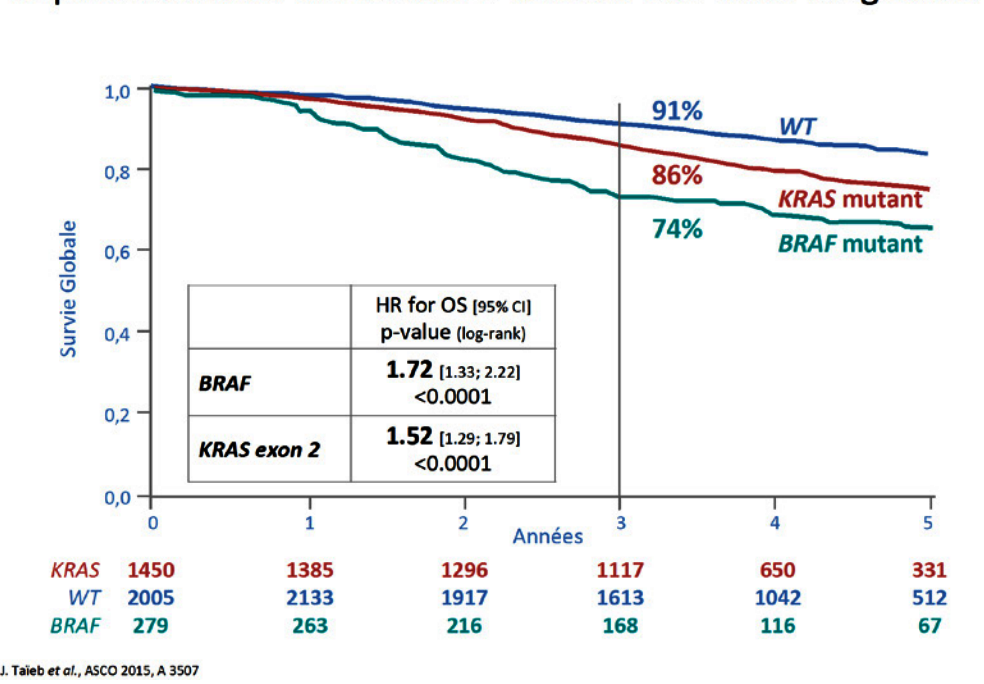
Il semble donc important de pouvoir stratifier nos futurs essais adjuvant sur le statut MSI, BRAFV600E et KRAS exon 2. De plus la détermination des ces paramètres moléculaires, qui nous apportent des informations pronostiques non négligeables en pratique quotidienne, pourrait se discuter dans le futur.

Aspirine en prévention secondaire du cancer colorectal ; données norvégiennes

Bans S. et al., ASCO A3504

Ces dix dernières années de nombreuses publications ont pointé du doigt un effet bénéfique de l'aspirine vis-à-vis du cancer colorectal : à la fois en prévention primaire avec réduction du nombre de cas de CCR chez les patients exposés, mais aussi en prévention secondaire, tout particulièrement dans la population avec CCR PIK3CA muté (15 % des patients) : rappelons l'article du New England Journal of Medicine avec un HR de survie spécifique liée au CCR à 0,18 (Liao X. et al., N Engl J Med 2012 ; 367:1596-606). Ces résultats rétrospectifs restent pourtant controversés.

CCR MSS de stade III : Impact du statut KRAS exon 2 et BRAF sur la survie globale



Une équipe norvégienne a présenté les résultats d'une étude observationnelle basée sur le croisement rétrospectif des données issues de deux registres couvrant 99 % de la population norvégienne : Un registre des prescriptions médicamenteuses et un registre des cancers. L'exposition à l'aspirine n'était retenue qu'en cas de prise régulière supérieure à 6 mois.

Au total, 25644 cas de CCR, métastatiques ou non, ont été recensés entre 2004 et 2011 dont 6109 ont été exposés à l'aspirine après le diagnostic. Avec un suivi médian supérieur à 2 ans, on constatait une baisse de la mortalité spécifique au cancer chez la population exposée à l'aspirine : 19 % de décès contre 33 % chez les non exposés. Cette baisse de mortalité existait aussi pour la mortalité globale : 34,2 % versus 38,9 %. Ces différences étaient validées en analyse multivariée : mortalité spécifique HR : 0,75, $p < 0,01$, mortalité globale HR : 0,86, $p < 0,01$.

Bien que méthodologiquement très critiquable, cette analyse redonne des arguments pour rediscuter la place d'un traitement par aspirine après intervention pour cancers colorectaux. Les résultats des diverses études randomisées en cours devraient nous permettre dans les années à venir



de répondre à cette question définitivement.

Traitements adjuvants du cancer colorectal en Asie, bagarre entre drogues orales

A. Murata *et al.*, A3514 & T. Hamaguchi *et al.*, A3512

En Asie, il existait un consensus pour proposer aux patients opérés d'un cancer colorectal un traitement adjuvant par UFT. L'arrivée depuis quelques années du S1, prodrogue orale du 5FU couplée à un inhibiteur de DPD et un modulateur de toxicité a bouleversé la donne : le S1 est devenu, en quelques années et phases III, un standard en adjuvant après chirurgie du cancer gastrique et du cancer pancréatique.

Récemment une étude avait démontré une non infériorité du S1 face à l'UFT après chirurgie colique (Yoshida M., Ann Oncol 2014). Deux phases III japonaises avec le S1 nous ont été communiquées :

- Une comparant le S1 versus l'UFT pendant un an après chirurgie d'un cancer rectal stade II/III (non irradié !) : l'essai ACTS-RC.
- L'autre comparant S1 versus capecitabine pendant 6 mois après chirurgie d'un cancer colique de stade III (ou rectum sus-péritonéal) : l'essai JCOG 0910.

Dans la première qui a inclus 959 patients, l'UFT a été facilement détrôné par le S1 avec une SSR à 5 ans de 66.4 % versus 61.7 % (HR 0.77, $p=0.016$). La survie globale était identique (82 % versus 80 %) et sans différence de toxicité notable.

Dans la deuxième, après randomisation de 1564 patients, l'analyse intermédiaire à 2 ans a abouti à l'arrêt prématuré de l'essai avec une impossibilité d'atteindre la non-infériorité du S1 vis-à-vis de la capecitabine (DFS 3 ans : 78 % pour le S1, 81 % pour la capecitabine HR 1.21, p pour non-infériorité : 0,41).

Au final, le S1 remplace donc l'UFT dans une indication (très controversée pour nous occidentaux) de chimiothérapie adjuvante pendant un an d'un cancer rectal non irradié, et échoue à détrôner la capecitabine après chirurgie d'un cancer colique de stade III.



CANCER COLORECTAL métastatique

Le CCRM BRAF muté : l'importance du traitement de première ligne

Seligmann J-F. *et al.*, A3509

Peu de séries sont actuellement disponibles regroupant des patients avec CCRM BRAF muté. Pour mieux comprendre le mauvais pronostic de ces patients, une équipe anglaise a repris les patients avec tumeurs mutées BRAF issus des essais COIN (n=1284), FOCUS (n=787) et PICCOLO (n=459).

Au total sur ces 2530 patients, 231 avaient des tumeurs BRAF mutés soit 9.1 %. L'analyse des données montre que la mauvaise survie globale de ces patients (versus BRAF non mutés) est liée en grande partie à la dégradation rapide après la première progression (survie post-progression 4 versus 9 mois, $p<0.001$) avec par conséquent un faible taux d'accès à la 2^{ème} ligne (COIN : 39 % versus 60 %, $p=0.002$). Toutefois les patients BRAF mutés traités en deuxième ligne dans l'essai PICCOLO n'avaient pas une survie statistiquement inférieure à celle des non mutés.

En conclusion : « first treatment matters » ! En attendant des résultats matures de traitements ciblés anti BRAF (éventuellement combinés à des anti-EGFR et autres anti-MEK), le traitement de choix de cette population reste donc le FOLFOXIRI-bevacizumab sur les données de l'étude TRIBE.

TRIBE analyse finale selon les sous-groupes moléculaires

Loupakis F. *et al.*, A3510

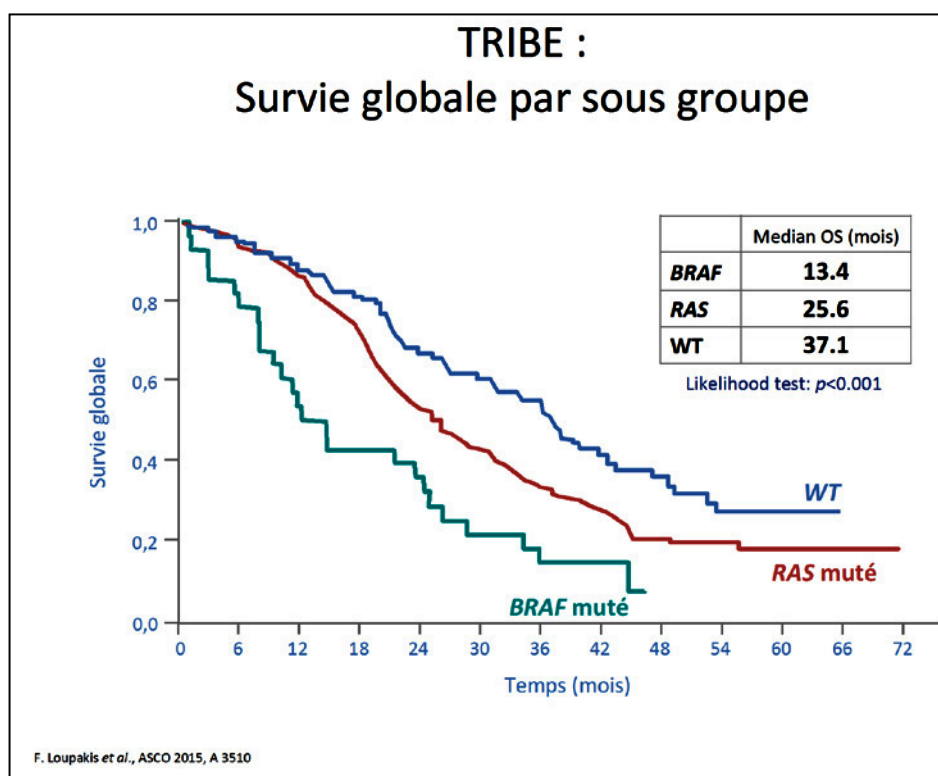
L'étude TRIBE a été consacrée par une publication dans le NEJM l'année dernière (N Engl J Med 2014 ; 371 : 1609-18) mais elle a eu encore les honneurs d'une « poster discussion » cette année à l'ASCO au vu des résultats finaux de survie selon l'analyse des sous-groupes moléculaires.



Sur les 508 patients de TRIBE, 391 ont pu ainsi être répartis en trois groupes selon leur statut moléculaire : RAS WT+ BRAF WT (n=93), RAS mutés (n=236) et BRAF mutés (n=28).

Dans le bras FOLFOXIRI-bevacizumab, la médiane de survie globale (SG) pour ces groupes de patients était respectivement de 41,7 mois, 27 et 19 mois. Dans le bras FOLFIRI-bevacizumab, le groupe de patients RAS WT BRAF WT avait une médiane SG de 33,5 mois. Quelque soit le groupe de traitement, la SG était de 37, 26 et 13 mois (voir figure ci-contre).

Au final, quelque soit le profil moléculaire, la quadrithérapie à l'italienne semble bénéfique même si les effectifs de ces découpages en sous groupes deviennent faibles, ne permettant pas de conclusion statistique. Le FOLFOXIRI - bevacizumab apparaît donc comme un standard possible de première ligne, face aux autres stratégies plus classiques type «2+1».



Blocage du « checkpoint » immunitaire PD1: vers un ciblage moléculaire des CCR MSI

DT. Le et al., LBA100

La fixation de PD-L1 / PD-L2 (présents sur les cellules présentatrices d'Ag et les cellules tumorales) sur le récepteur PD1 des lymphocytes T anti-tumoraux induit une inhibition de l'activité anti-tumorale de ces derniers.

Ce mécanisme est impliqué dans le processus tumoral et est à la base des « immunothérapies ». Dans ce cadre, l'efficacité anti-tumorale du Pembrolizumab, Ac anti-PD1, a été démontrée dans les domaines des cancers bronchiques et des mélanomes... En revanche, les données préliminaires concernant les CCR « tout venant » n'étaient pas encourageantes...

Il a été proposé de tester cette classe de médicaments dans la population minoritaire de CCR métastatiques MSI (ou dMMR). En effet ces cancers présentent de très nombreuses mutations susceptibles de créer des néoantigènes, eux-mêmes capables de provoquer une réponse immune, contrairement aux CCR MSS où le nombre de mutations est faible.

Une équipe américaine a donc réalisé une phase II qui impliquait trois populations : CCR MSI (n=25), CCR MSS (n=25) et autres

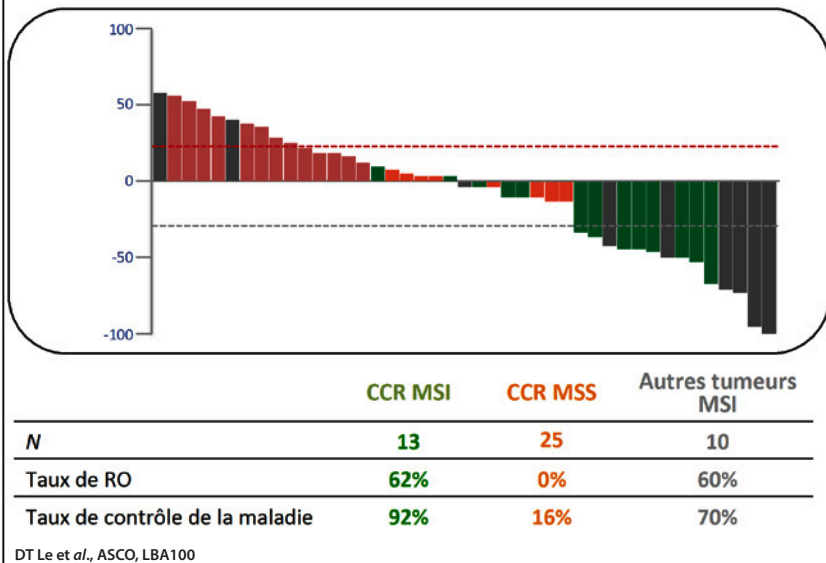
cancers MSI (n=21) (cholangiocarcinomes, vessie, utérus...). Les patients étaient traités en troisième ligne ou au-delà par pembrolizumab, anticorps monoclonal anti PD-L1 (10 mg/kg tous les 15 jours). Les objectifs principaux étaient le taux de réponse objective (iRR) et le taux de survie sans progression à 20 semaines (iSSP) selon les critères immunologiques.

Les résultats préliminaires ont été présentés sur 48 patients avec un bénéfice très net chez les patients avec CCR MSI : taux de réponse objective 62 % versus 0 % pour les CCR MSS (60 % dans les autres cancers MSI), idem en termes de taux de contrôle de la maladie : 92 % versus 16 % (cancers non - CCR MSI : 70 %) (voir figure page 12). Il en allait de même pour la médiane de SSP, non atteinte chez les CCR MSI versus 2,3 mois pour les CCR MSS ($p < 0,0001$), le deuxième objectif principal (iSSP à 20 semaines) étant donc non communicable. Les courbes de survie globale semblaient également aller dans le même sens.

Sur le plan biologique, on observait bien sur le font tumoral en IHC un marquage intense PDL1 et lymphocytes T CD8 pour les



Anti-PD1 : Ciblage moléculaire des CCR MSI Taux de réponse



tumeurs MSI contrairement aux MSS.

En conclusion, ce premier essai original de traitement du CCR selon son profil moléculaire semble extrêmement encourageant et promet de révolutionner le traitement des CCRM MSI, certes très minoritaires (3-5 %).

Essai HERACLES : Double inhibition HER2 dans le CCRM avec surexpression de HER2

Siena S. et al., A3508

De nombreuses thérapies ciblées sont actuellement disponibles ou en cours de développement pour bloquer HER2 dans différentes pathologies tumorales au premier rang desquelles le sein et l'estomac. Toutefois, plusieurs travaux récents retrouvent également une surexpression de ce récepteur dans 3 à 11% des cas de tumeurs colorectales métastatiques selon les séries.

L'essai HERACLES était une étude de phase II italienne incluant des patients atteints de cancer colorectal métastatique KRAS exon 2 WT, en échappement à tous les traitements disponibles (hors TKI), et dont la tumeur surexprimait HER2 (IHC 3+ ou 2+ et FISH +).

Au total 849 patients ont été testés dont 46 (5,4 %) avaient une tumeur HER2+. Vingt-trois ont pu être inclus dans l'essai comprenant une double inhibition : **traitement IV par trastuzumab tous les 28 jours associé au lapatinib per os.**

L'objectif principal était le taux de réponse objective. Celui-ci a été de 35 % avec une très large majorité de réponse parmi les tumeurs 3+. Le taux de

contrôle tumoral était de 78 %. La médiane du temps jusqu'à progression était de 5,5 mois avec une toxicité faible (un rash de grade 3). Ce temps jusqu'à progression semblait meilleure pour les tumeurs 3+ que pour les 2+ (7,3 vs 4,2 mois).

Au total, cette étude d'effectif très limité ouvre une nouvelle perspective intéressante dans une sous population de patients atteints de CCRM. Elle montre que le blocage d'HER2 par lapatinib et trastuzumab est pertinent même après progression sous anti-EGFR. Elle pourrait rapidement déboucher sur le design d'essais de phase III, y compris éventuellement à des stades plus précoces.

Une 1^{ère} étude internationale de phase III testant la radioembolisation hépatique, l'étude SIRFLOX

P. Gibbs et al., ASCO 2015, A 3502

La radioembolisation hépatique (REH) est un procédé de radiothérapie interne sélective permettant d'irradier une tumeur primitive ou secondaire hépatique via l'injection de microsphères chargées à l'Y90 délivrées directement dans l'artère hépatique au plus proche des lésions tumorales.

L'Y90 est un radioélément délivrant un rayonnement bêta de courte portée (2,5 mm) permettant de préserver au maximum le parenchyme adjacent. Cette approche thérapeutique est actuellement utilisée en nième ligne de traitement chez des patients présentant un CCRM avec une maladie limitée au foie.

L'étude SIRFLOX, présentée aujourd'hui, évaluaient la REH en plus d'un traitement systémique par FOLFOX+/-bevacizumab en première ligne chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec métastases hépatiques exclusives ou prédominantes et non accessibles à une chirurgie. De 2006 à 2013, 530 patients ont été inclus dans cette



étude randomisée de phase III ayant pour objectif principal la survie sans progression (SSP). Avec un suivi médian de 3 ans, l'étude montre une augmentation du taux de réponse hépatique dans le bras recevant la REH (69 vs 79 %, $p=0,042$) ainsi qu'un allongement significatif de la survie sans progression hépatique de près de 8 mois (12,6 vs 20,5 mois, $p=0,002$). En revanche l'objectif principal de l'étude n'était pas atteint avec une SSP identique dans les 2 bras (10,2 vs 10,7 mois, $p=0,43$). Enfin le taux de résection secondaire n'était pas différent entre les 2 bras ($\approx 14\%$). Le traitement par radioembolisation était bien toléré avec cependant une augmentation des toxicités digestives et hématologiques d'environ 10 % rapportées dans ce bras.

La preuve de principe d'efficacité de la technique sur les métastases hépatiques d'origine colorectale est enfin apportée grâce à cet essai. Des analyses supplémentaires restent cependant nécessaires pour comprendre pourquoi malgré cette efficacité démontrée sur les lésions cancéreuses principales (dans le foie), cette approche n'a pas réussi dans ce travail à améliorer la SSP. Les études FOXFIRE et FOXFIRE global présentant des designs similaires à SIRFLOX devraient nous apporter dans le futurs des résultats complémentaires sur l'intérêt de la REH dans la prise en charge du CCRm mais aussi d'avoir la puissance nécessaire pour démontrer une éventuelle différence de survie globale.

Cancer colorectal métastatique non résécable : la radiofréquence à la rescousse de la chimiothérapie

Résultats de l'étude CLOCC

T. Ruers et *al.*, A 3501

A l'instar de l'étude SIRFLOX, l'étude CLOCC teste une approche d'intensification thérapeutique, chez les patients présentant un CCRm, avec une maladie limitée au foie ou prédominante au niveau du foie et non opérable. Mais au lieu d'utiliser une approche intra-artérielle hépatique, elle propose une radiofréquence itérative chez des patients ayant moins de 10 métastases hépatiques.

Cette étude de phase II randomisée, portant sur 119 patients traités par FOLFOX (+ bevacizumab après 2005) +/- radiofré-

quence, avait initialement été rapportée à l'ASCO 2010 et publiée en 2012 (T. Ruers et *al.*, Ann Oncol 2012). L'étude avait atteint l'objectif principal du travail : une survie globale à 30 mois supérieure à 38 % dans le bras « intensifié », mais ne permet aucune conclusion statistique entre les bras même si les survies sans progression et globale semblaient déjà à cette époque meilleures dans le bras « intensifié ».

Les auteurs rapportent les résultats de survie globale à long terme avec un suivi médian de près de 10 ans. Ils nous montrent que la stratégie d'intensification qu'ils proposent permet d'améliorer significativement la survie globale qui passe de 40,5 mois dans le bras contrôle à 45,6 mois dans le bras expérimental (HR : 0,58, $p=0,01$).

Une stratégie d'intensification thérapeutique par radiofréquence en plus du traitement systémique, dans cette population de CCRm ayant une maladie limitée ou prédominante au niveau du foie, semble donc bénéfique.

La mise en œuvre pratique de cette destruction systématique par radiofréquence semble cependant lourde à mettre en œuvre dans nos services et sera challengée par le développement des chimiothérapies intra-artérielles et la radioembolisation.

Elle reste cependant, au vu de ces résultats, une possibilité à envisager pour certains patients.





CANCER DU PANCRÉAS

Essai CONKO-005 : la fin de l'erlotinib en traitement adjuvant des cancers du pancréas

M. Sinn et al., ASCO 2015, A 4007

Après avoir montré l'intérêt de la gemcitabine en adjuvant après résection d'un cancer du pancréas (Oettle et al. JAMA 2007 et JAMA 2013) dans l'essai CONKO-001, le groupe allemand CONKO a évalué l'intérêt d'y ajouter l'erlotinib, inhibiteur de tyrosine kinase anti-EGFR ayant montré un bénéfice significatif, bien que modeste, en situation métastatique (Moore J., Clin Oncol 2007).

L'essai de phase III CONKO-005 a randomisé 436 patients ayant eu une résection R0 d'un adénocarcinome pancréatique entre un **traitement adjuvant par gemcitabine (1000 mg/m² en IV J1, J8, J15 - J1=J28) versus gemcitabine + erlotinib (100 mg/j per os) pendant 24 semaines**. L'essai est négatif pour son objectif principal, la survie sans maladie, mais également en terme de survie globale (figure 1).

De plus, le bras erlotinib était marqué par une toxicité de grade 3-4 un peu plus importante en terme de rash cutané (7% vs <1%), HTA (3% vs 1%), diarrhée (5% vs 1%) et thrombopénie (5% vs 2%).

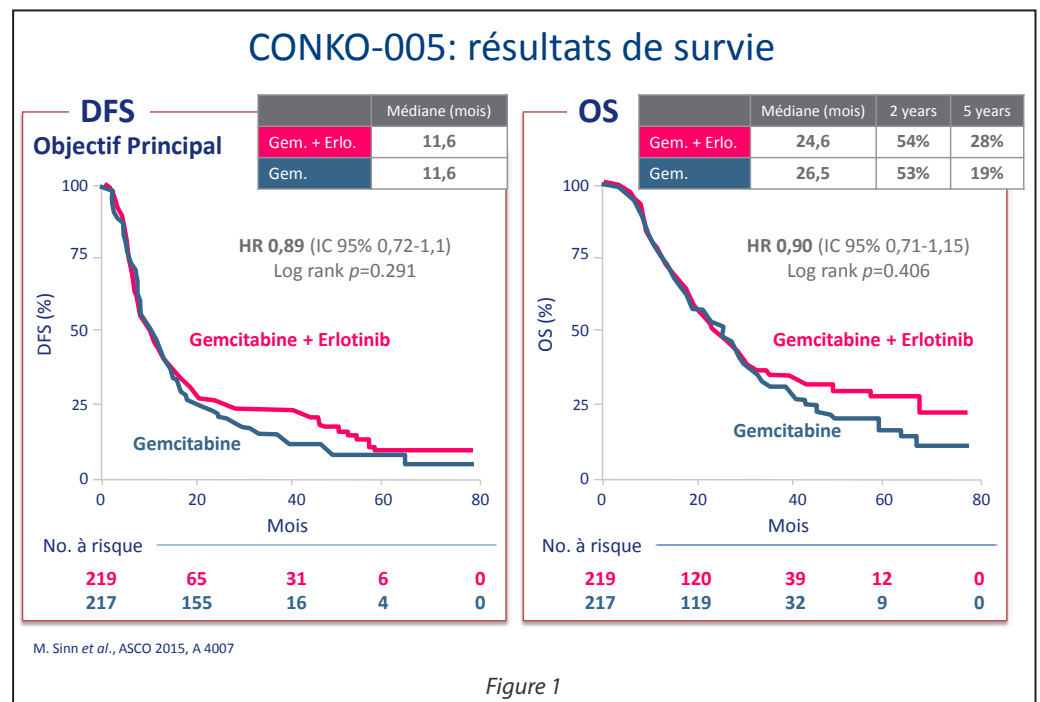
Contrairement à ce qui avait été observé en situation métastatique, la survenue d'un rash cutané n'était pas prédictive d'efficacité de l'erlotinib (12,2 mois et 11 mois de médiane de survie sans maladie en cas de rash de grade 0-1 et 2-4 respectivement ; $p=0,54$).

La gemcitabine seule reste donc le standard en adjuvant, l'alternative étant l'association 5FU-acide folinique, démontrée d'efficacité équivalente dans l'essai ESPAC-3 (Neoptolemos, JAMA, 2010).

Le ciblage du microenvironnement : une voie thérapeutique prometteuse dans les cancers du pancréas métastatiques

S.R. Hingorani et al., ASCO 2015, A 4006

Dans les cancers du pancréas, la surexpression de l'acide hyaluronique (HA) pourrait jouer un rôle dans la chimiorésistance par l'intermédiaire d'une augmentation de la pression interstitielle dans le stroma. Dans une étude de phase Ib, le PEGPH20, une hyaluronidase recombinante humaine pégylée, a précédemment montré une efficacité dans les tumeurs surexprimant l'HA (HA^{high}) comparées aux tumeurs HA^{low} (Hingorani ASCO GI 2015).





Dans cette étude de phase II randomisée, les patients ont reçu l'association **Gemcitabine/Nab-paclitaxel (AG) +/- PEGPH20 (PAG)** avec pour objectif principal la survie sans progression. Les résultats présentés au congrès concernent les patients inclus dans la 1^{ère} étape de l'étude (n=146), avant amendement de celle-ci pour introduction d'un traitement anticoagulant prophylactique en raison d'un taux d'événements thrombo-emboliques plus important dans le bras PAG (28,4 % vs 14,8 %). Sur les 135 patients traités, 106 ont pu avoir une analyse de l'expression de HA, dont 44 patients HA^{high}. Chez les patients HA^{high}, le taux de réponse objective (52 % vs 24 % ; $p=0,038$) et la survie sans progression (9,2 mois vs 4,3 mois ; $p=0,05$) étaient significativement augmentés dans le bras PAG, ce qui n'était pas

le cas des patients HA^{low} (37 % vs 38 % et 5,3 mois vs 5,6 mois respectivement). Il existait également une tendance à une meilleure survie globale, mais sans différence statistiquement significative (12 mois vs 9 mois ; HR 0,62 ; IC95%: 0,26-1,46).

L'association PEGPH20 + Gemcitabine/Nab-paclitaxel a été globalement bien tolérée, les principaux effets secondaires étant des oedèmes périphériques, des spasmes musculaires et la neutropénie.

Le ciblage du microenvironnement tumoral semble donc être une voie thérapeutique prometteuse afin d'améliorer la délivrance intra-tumorale et l'efficacité des cytotoxiques. Une étude de phase III devrait débuter prochainement pour confirmer l'intérêt du PEGPH20 dans cette situation.



CANCERS DES VOIES BILIAIRES

La protonthérapie dans les cholangiocarcinomes intra-hépatiques

T.S. Hong et al., ASCO 2015, A 4020

Les nouvelles techniques d'irradiation, telles que la protonthérapie, permettent désormais de délivrer des doses curatives au niveau hépatique. Un taux de contrôle local élevé a été rapporté avec cette technique dans les CHC

Les résultats de la protonthérapie hépatique (15 fractions ; dose maximale périphérique de 67,5 Gy, et centrale de 58 Gy) ont été rapportés chez 39 patients avec cholangiocarcinome intra-hépatique non métastatique et non résécable inclus dans une étude de phase II multicentrique. Pour être inclus les patients devaient avoir une lésion ≤ 12 cm ou 2 lésions ≤ 10 cm ou 3 lésions ≤ 6 cm.

Une cirrhose Child A ou l'absence de cirrhose était observée chez 90 %. La taille tumorale médiane était de 5,8 cm (1,2 ou 3 lésions dans 85 %, 10 % et 5 %).

Quatre patients ont présenté une toxicité de grade 3 liée à la radiothérapie (hyperbilirubinémie, ulcère gastrique, insuffisance hépatique et ascite)

Les résultats sont très encourageants, à la fois en terme de taux de contrôle local à 2 ans (90 %), de survie sans progression (médiane de 9 mois) et de survie globale (médiane de 21 mois et taux de survie à 2 ans de 44 %). Le premier site de récurrence était hépatique dans seulement 12,8 % des cas. C'est la raison pour laquelle une étude de phase III est désormais en cours (NRG-GI001) pour évaluer l'intérêt d'une chimiothérapie par gemcitabine/cisplatine associée ou non à une irradiation intra-hépatique selon cette technique.





CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE

Le S-1 dans les CHC avancés : une option après progression sous sorafenib ?

M. Kudo *et al.*, ASCO 2015, A 4018

Après progression ou intolérance au sorafenib, il n'existe à l'heure actuelle aucun standard thérapeutique en 2^{ème} ligne de traitement des CHC avancés. Cette étude de phase II randomisée japonaise a comparé, dans cette situation, **le S-1 versus placebo chez 334 patients Child A (81 %) ou B7 (19 %).**

La survie globale, objectif principal de l'étude, n'était pas améliorée dans le bras S-1 (figure 2), même si une tendance à l'amélioration était observée chez les patients avec cirrhose Child A (HR = 0,79 ; IC95% : 0,60-1,04) et en cas de stade avancé III/IV (HR = 0,79 ; IC95% : 0,61-1,02).

En revanche, la survie sans progression était significativement prolongée dans le bras S-1 (80 vs 40 jours; HR 0,60 ; $p=0,001$), ainsi que le temps jusqu'à échec thérapeutique (108 vs 60 jours; $p<0,001$) et le taux de contrôle tumoral (43,2% vs 24,3 % ; $p=0,001$).

Les principaux effets secondaires du S-1 étaient l'hématotoxicité, la fatigue, la perte d'appétit, diarrhée et l'élévation de la bilirubinémie.

Cette étude, bien que négative pour son objectif principal, montre un signal d'efficacité du S-1 après progression sous sorafenib, en particulier chez les patients avec cirrhose Child A ou tumeur de stade avancé. La poursuite de son évaluation dans cette population se justifie, la limite principale restant l'absence de disponibilité de cette molécule en Occident.

L'immunothérapie fait son entrée aussi dans le CHC

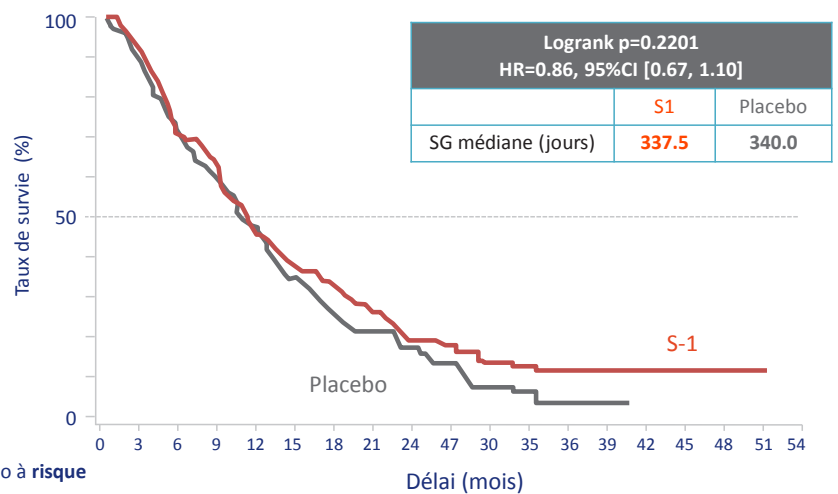
A.B. El-Khoueiry *et al.*, ASCO 2015, A LBA101

Les CHC n'échappent pas à la vague de l'immunothérapie.

Cet essai de phase I/II a évalué la tolérance du nivolumab, un anticorps humain anti-PD-1 de type IgG4, à des doses croissantes de 0,1 à 10 mg/kg toutes les 2 semaines durant 2 ans maximum chez des patients ayant un CHC avancé Child-Pugh $\leq$ B7 en progression sous sorafenib ou intolérants/refusant ce traitement.

Un total de 47 patients de la Phase I (Child A 98 %, métastases extrahépatiques 70 %, sorafenib en 1^{ère} ligne 68 %) ont été inclus dans 3 cohortes différentes : pas d'infection virale ($n=24$), infection VHB ($n=12$) et infection VHC ($n=11$). La dose de 3 mg/kg a été retenue pour les patients non infectés et VHC +. Les patients VHB + étaient encore en phase d'escalade de dose. La toxicité a été surtout

Essai S-CUBE : survie globale



No à risque									
	Délai (mois)								
S-1	222	158	103	73	34	18	7	3	2
Placebo	111	78	52	29	15	7	2	0	0

M. Kudo *et al.*, ASCO 2015, A 4018

Figure 2



marquée par une cytolysse et une augmentation de la lipase de grade 3-4 dans 10 % et 8 % des cas respectivement. Sur les 42 patients évaluable, 8 (19 %) réponses objectives (dont 2 réponses complètes) ont été observées, avec des réponses durables quelque soit le statut viral, et 20 (48 %) patients ont été stabilisés. Les données préliminaires de survie sont encourageantes avec un taux de survie à 12 mois de 62 %.

Avec un bon profil de tolérance quelque soit le statut viral, ces premières données incitent à la poursuite de l'étude dans sa phase d'expansion et de façon plus globale de l'immunothérapie dans le CHC.



CANCER DE L'ANUS

Radiochimiothérapie des cancers de l'anus : impact pronostique de l'observance au traitement

R. Glynne-Jones et *al.*, ASCO 2015, A 3518

L'essai randomisé ACTII a montré une équivalence d'une radiochimiothérapie (RCT) à base de cisplatine ou de mitomycine C dans les cancers de l'anus, ainsi que l'absence d'intérêt d'une chimiothérapie de maintenance par 5FU-cisplatine après RCT (James et *al.*, Lancet Oncol, 2013). A partir de cet essai, les auteurs ont voulu étudier les facteurs influençant la compliance au traitement et l'impact pronostique de la compliance.

Les résultats montrent que la localisation au canal anal ($p=0,09$), la chimiothérapie par cisplatine ($p=0,07$), une clairance de la créatinine < 60 ml/min ($p=0,06$) et des globules blancs $< 11\ 000/\text{mm}^3$ ($p=0,08$) peuvent être des facteurs prédictifs d'une mauvaise compliance à la chimiothérapie à la cinquième semaine (S5) de traitement, tandis qu'aucun facteur prédictif

d'une mauvaise compliance à la radiothérapie n'était identifié parmi les caractéristiques «baseline» et le type de chimiothérapie.

Les résultats montrent un effet délétère, sur la survie sans récurrence, d'une mauvaise compliance à la chimiothérapie à S5 (HR=1,63 ; IC95% : 1,23-2,17 ; $p=0,001$), mais également d'une mauvaise compliance à la radiothérapie ($p=0,0001$) (voir le tableau ci-dessous).

Ces résultats suggèrent que toute interruption de traitement doit être évitée et que toute réduction de dose ou allongement de la durée de la RCT devrait faire l'objet d'une compensation thérapeutique par hyperfractionnement ou complément de dose, ainsi que d'une surveillance rapprochée des patients.

	n	Taux de SSP à 3 ans (%)	HR (IC95%)	p
50,4 Gy en 28F et 38-42 j	786	76	1,00	0,001
≤ 40 Gy	18	44	3,71 (2,01-6,82)	
$> 40 - 48,6$ Gy en 23-27F	21	56	2,26 (1,23-4,14)	
50,4 Gy en > 42 j	93	62	1,62 (1,15-2,28)	
$> 52,2$ Gy	15	59	1,60 (0,71-3,61)	

F : fraction ; SSP : survie sans progression



TUMEURS ENDOCRINES

Aucun grand scoop cette année concernant les tumeurs endocrines. Deux études présentées en session orale et quelques posters.

Le bevacizumab (+ octreotide) testé en phase III dans les tumeurs carcinoïdes : étude SWOG S0518

Yao et al., J Clin Oncol 2015; 33 (suppl) : abstr 4004

L'effet anti-tumoral des analogues de la somatostatine a été démontré dans 2 études (Promid, Clarinet). L'effet anti-tumoral de l'interferon a été démontré dans plusieurs études dont l'étude FFCD 9703. L'intérêt d'un effet antiangiogénique a été mis en exergue par les études Radiant et Better. L'étude de phase II publiée en 2008 (JC. Yao et al., J Clin Onco 2008) avait montré un signal d'efficacité de l'association analogues de la somatostatine + interféron + bevacizumab.

L'objectif de cet essai de phase III était de comparer l'effet anti-tumoral de l' **interféron alpha-2b plus octreotide 20LP/21j versus bevacizumab plus octreotide 20LP/21j** dans les TNE carcinoïdes G1/G2 de mauvais pronostic (progressives, ou d'origine gastrique ou colorectale, ou G2 avec plus de 6 métastases ou avec syndrome carcinoïde réfractaire) non résécables (métastatiques ou localement évoluées) en première ou deuxième ligne (n=402).

L'objectif principal était la survie sans progression (revue centralisée). Au total 30 % des patients ont arrêté le traitement pour effets secondaires dans le bras bevacizumab vs 24 % dans bras IFN.

Aucune différence significative n'a été observée en terme de survie sans progression (SSP) (bevacizumab : 16,6 mois (95 % CI : 12,9-19,6) vs 15,4 (95% CI : 9,6-18,6).

Ces chiffres de SSP élevés dans les 2 bras sont étonnants au

vue des critères d'inclusion (mauvais pronostic). Les auteurs ont insisté lors de la présentation sur le fait que le bevacizumab + octreotide était associé à un temps plus long jusqu'à échec du traitement que l'IFNalpha-2b + octreotide (respectivement 9,9 mois vs 5,6 mois $p=0,003$). Toutefois, il est à noter que l'interféron était utilisé sous une forme archaïque (non pégylée) qui diminue sensiblement la tolérance du traitement.

Le bevacizumab associé à l'everolimus testé en phase 2 dans les TNE pancréatiques (essai Alliance - CALGB 80701), une association un peu trop toxique ?

Kulke MH. et al., : abst 4005

Les TNE sont des lésions hypervasculaires. L'intérêt du bevacizumab dans la prise en charge des TNE avait été suggéré par l'étude BETTER (Ducreux M. et al., Eur J Cancer 2011).

L'intérêt de renforcer cette inhibition en utilisant une association de molécules à visée antiangiogénique a été explorée dans les TNE duodéno-pancréatiques; une étude de phase II associant le temsirolimus (anti-mTOR) au bevacizumab (TJ. Hobday, JCO 2015) ayant déjà montré des taux de réponse de l'ordre de 40 %.

L'objectif de cet essai de phase II était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l' **everolimus + bevacizumab versus everolimus seul** (n=150) dans les TNE duodéno-pancréatiques localement évoluées ou métastatiques progressives dans les 12 mois précédant l'inclusion et n'ayant jamais bénéficié d'un traitement par un inhibiteur de mTOR ou un anti VEGF.

Cette association s'est révélée plus toxique avec 49 vs 81 % d'effets indésirables de grade 3-4 (everolimus vs everolimus + bevacizumab). Ils étaient essentiellement représentés par l'hypertension (8 vs 38%), l'hyperglycémie (12 vs 14 %), la protéinurie (1 vs



16 %), la diarrhée (1 vs 11 %) et l'hypophosphatémie (1 vs 10%). En terme de résultats d'efficacité, l'association everolimus + bevacizumab n'était pas significativement associée à une SSP supérieure par rapport à la monothérapie (16,7 mois (12,6-19,7) vs 14,0 (9,1-16,9), HR : 0,80 (0,55-1,17), $p=0,12$). Il n'y avait pas non plus de différence en terme de survie globale.

Le seul élément en faveur de l'association était le taux de réponse objective : 31 % (E+B) vs 12 % (E) - $p=0,005$.

Les auteurs concluent qu'en dépit d'effets indésirables plus fréquents, les régimes combinant des inhibiteurs mTOR + VEGF justifient une étude plus approfondie.

Concernant les résultats donnés sous forme de posters

367 : Effects of lanreotide autogel/depot (LAN) in patients with

neuroendocrine tumors (NETs) age 65 or younger versus older than age 65: Subgroup analyses from the CLARINET study, Phan T. et al..

L'analyse des résultats de Clarinet en fonction des groupes d'âge ne montrait pas de différence en terme de tolérance et d'efficacité.

4095: Characteristics, prognosis and treatments of 294 patients with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The FFCD-GTE national cohort, Walter T. et al..

Cette cohorte qui a inclus 294 patients est la plus importante décrite. L'analyse montre que pour ces tumeurs les facteurs le plus péjoratifs étaient l'état général des patients (OMS), la présence d'une maladie métastatique, et le fait d'avoir des taux sériques élevés de marqueurs (LDH et NSE).

NOUVELLES DU CRGA

Pendant 10 ans, la FFCD et l'équipe du Centre de Randomisation Gestion Analyse de Dijon ont eu la chance de travailler avec **Martina Schneider**, chef

de projet et directrice adjointe.

Martina a toujours par la nuance et la rigueur su fédérer les équipes projets. Elle a été l'interlocutrice directe des coordonnateurs d'études tant nationales qu'internationales et elle a participé pleinement à l'essor et à la structuration opérationnelle de la FFCD.

Martina fait aujourd'hui le choix d'une expérience nouvelle, dans un autre pays, néanmoins familier pour elle puisqu'elle y est née et y a passé son enfance. Il s'agit de la Suisse et d'un autre groupe coopérateur, le SAKK.

Tous nos vœux de réussite tant professionnelle que personnelle l'accompagnent dans son nouveau poste de chef de projet helvète.

Nous tenons à saluer ici ses grandes qualités humaines au service du collectif et n'oublions pas

ce qu'elle a apporté à la FFCD et les liens durables qui se sont noués.

Bonne route Martina, chère amie.

... L'histoire de la structure opérationnelle de la FFCD continue. C'est maintenant avec plaisir que nous saluons l'arrivée de deux nouveaux chefs de projet que vous apprendrez vite à découvrir et apprécier. Il s'agit de Lila Gaba et de Jérémie Bez, tous les deux titulaires d'un M2 en sciences et d'une expérience significative soit en recherche clinique pour Lila soit dans la conduite de projets pour Jérémie.

Ils viennent consolider notre équipe composée maintenant de 26 personnes physique toutes au service de la FFCD et des exigences réglementaires accompagnant les essais cliniques.

Cécile Girault

Directrice administrative de la FFCD

Au nom du Bureau et du CRGA



Martina Schneider



Lila Gaba



Jérémie Bez



TABLEAU DES ESSAIS EN COURS au 1/09/2015

	TITRE DU PROTOCOLE	SCHÉMA DU PROTOCOLE	PROMOTEUR	Nombre de sujets prévus (inclus)
CANCERS DE L'ŒSOPHAGE				
PRODIGE 26 (CONCORDE) Phase II/III Carcinomes oesophagiens non opérés traités par FOLFOX-4 et radiothérapie à dose élevée <i>Coordonnateur :</i> Dr G. CREHANGE <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr J-F. SEITZ	Carcinomes oesophagiens non opérés traités par chimiothérapie à base d'oxaliplatine (folfox -4) et radiothérapie à dose élevée	FOLFOX-4 + RT 40 Gy + (boost 10 Gy vs 26 Gy)	Centre Georges François Leclerc (CGFL)	<u>Phase II</u> 160 (135) <u>Phase III</u> 252 (0) Nombre de centres inscrits : 69 Nombre de centres ouverts : 49
PRODIGE 32 (ESOSTRATE) Phase II/III * <i>Coordonnateur :</i> Pr L. BEDENNE <i>Co-coordonnateurs :</i> Pr C. MARIETTE Pr E. DEUTCH Pr C. LOUVET	Essai stratégique randomisé de phase II-III dans le cancer de l'œsophage opérable en cas de réponse complète clinique après radiochimiothérapie	Chirurgie systématique vs Chirurgie de recours en cas de récurrence locorégionale isolée	CHU Dijon	<u>Phase II</u> Patients enregistrés : 228 (0) Patients randomisés : 114 (0) <u>Phase III</u> Patients enregistrés : 365 (0) Patients randomisés : 146 (0) Nombre de centres inscrits : 23 Nombre de centres ouverts : 0
ESTOMAC				
PRODIGE 19 - ADCI (FFCD 1103) Phase II/III Adénocarcinomes gastriques résécables à cellules indépendantes <i>Coordonnateur :</i> Pr C. MARIETTE <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr A. ADENIS	Essai randomisé multicentrique évaluant l'intérêt d'une stratégie de chirurgie première vs chimiothérapie première dans les adénocarcinomes gastriques à cellules indépendantes résécables.	Chirurgie première vs chimiothérapie première (Chimiothérapie ECF)	CHRU Lille	<u>Phase II</u> 84 (57) <u>Phase III</u> 230 (0) Nombre de centres inscrits : 55 Nombre de centres ouverts : 50

* Essais à venir



COHORTE METESTOMAC * : <i>Coordonnateur :</i> Dr S. MANFREDI	Cohorte de pratique dans les cancers gastriques métastatiques			150 (0)
PANCRÉAS				
PRODIGE 24 (ACCORD 24) : phase III Adénocarcinome du pancréas exocrine <i>Coordonnateur :</i> Pr. T. CONROY <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr P. RAT	Essai de Phase III randomisé multicentrique comparant une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par gemcitabine vs une association de 5-fluorouracile et acide folinique, irinotécan et oxaliplatine (mfolfirinox) chez des patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique	Traitement par gemcitabine vs mfolfirinox 6 mois	UNICANCER	490 (350) Nombre de centres inscrits : 96 Nombre de centres ouverts : 85
COHORTE AMPULLOME Etude des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome watérien dégénéré. <i>Coordonnateur :</i> Pr J. TAÏEB	Etudes des survies et description de la prise en charge des patients porteurs d'un ampullome watérien dégénéré		FFCD	400 (51) 22 centres actifs
PRODIGE 35 - PANOPTIMOX Evaluation du folfirinox avec ou sans maintenance <i>Coordonnateur :</i> Dr L. DAHAN <i>Co-Coordonnateur :</i> Dr E. FRANÇOIS	Evaluation du Folfirinox avec ou sans maintenance par LV5FU2 et du FIRGEM chez les patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique	● Bras A : FOLFIRINOX ou ● Bras B : FOLFIRINOX avec entretien par LV5FU2 ou ● Bras C : FIRGEM	FFCD	Phase II : 276 (63) Nombre de centres inscrits : 92 Nombre de centres ouverts : 58
PRODIGE 37 - FIRGEMAX* <i>Coordonnateur :</i> Pr J. TAÏEB <i>Co-Coordonnateurs :</i> Dr D. MALKA Dr J-B. BACHET	Essai de phase II randomisée multicentrique évaluant un traitement séquentiel par Nab-Paclitaxel + Gemcitabine et FOLFIRI,3 vs Nab-Paclitaxel + Gemcitabine en première ligne dans les cancers du pancréas	Bras A : Alternance Nab-Paclitaxel/ Gemcitabine et FOLFIRI,3 ou Bras B : Nab-Paclitaxel/ Gemcitabine	FFCD	Phase II : 124 (0) Nombre de centres inscrits : 67 Nombre de centres ouverts : 24
PRODIGE 29 <i>Coordonnateur :</i> Pr M. DUCREUX <i>Co-Coordonnateurs :</i> Dr L. DAHAN	Essai de phase III, randomisé, comparant une chimiothérapie par Folfirinox à la gemcitabine dans le traitement du cancer pancréatique localement avancé	Schéma du protocole BRAS A : Gemcitabine BRAS B : Folfirinox	UNICANCER	170 (7) Centres inscrits : 29 Centres ouverts : 21

* Essais à venir



CANCERS COLORECTAUX ADJUVANTS

PRODIGE 13 (FFCD 0902) : Phase III Surveillance post-opératoire <i>Coordonnateur :</i> Pr C. LEPAGE <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr A. ADENIS	Surveillance post opératoire des patients opérés à visée curative d'un cancer colorectal stade II ou III. Etude prospective de phase III, multicentrique	Surveillance standard vs surveillance renforcée +/- ACE	FFCD	1928 (2009) Nombre de centres inscrits : 136 Nombre de centres ouverts : 119
PRODIGE 22 (FFCD 1003) : Phase II randomisée Cancers coliques résécables (localement avancés) <i>Coordonnateur :</i> Pr M. KAROUI <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr E. RULLIER	Etude de phase II randomisée de chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX-4 avec ou sans Cetuximab vs Chirurgie d'emblée dans le cancer colique localement avancé	CT néoadjuvante par FOLFOX 4 avec ou sans cetuximab vs chirurgie d'emblée. (Kras mutés et kras non mutés)	APHP	165 (100) Nombre de centres inscrits : 77 Nombre de centres ouverts : 55
PRODIGE 34 (ADAGE) <i>Coordonnateur :</i> Pr T. APARICIO	Etudes de phase III randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients de 70 ans et plus	Groupe 1 (Patients aptes à recevoir une bichimiothérapie) : FOLFOX 4 ou XELOX vs LV5FU2 Groupe 2 (Patients inaptes à recevoir une bichimiothérapie) : observation vs LV5FU2	FFCD	<u>Groupe 1 :</u> 598 (50) <u>Groupe 2 :</u> 174 (6) Nombre de centres inscrits : 108 Nombre de centres ouverts : 89
COHORTE COLOMIN 2* <i>Coordonnateur :</i> Pr D. TOUGERON	Cohorte nationale de cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire			500 CCR MSI non M+ 50 CCR MSI M+ (0/0)

CANCERS COLORECTAUX MÉTASTATIQUES

PRODIGE 7 (ACCORD 15) Phase III Carcinose péritonéale CHIP après résection d'une carcinose péritonéale <i>Coordonnateur :</i> Dr F. QUENET <i>Co-Coordonnateurs :</i> Dr D. ELIAS Dr O. GLEHEN	Essai de phase III évaluant la place de la chimiohyperthermie intrapéritonéale préopératoire (CHIP) après résection maximale d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale associée à une chimiothérapie systémique	Chirurgie maximale de la carcinose + CHIP vs chirurgie maximale de la carcinose seule	UNICANCER CLOS AUX INCLUSIONS décembre 2013	266 (266) Nombre de centres inscrits : 21 Nombre de centres ouverts : 19
--	---	---	---	--

* Essais à venir



PRODIGE 25 (FFCD 1101-FOLFA) Phase II randomisée chez des patients <i>Coordonnateur :</i> Dr J-L. LEGOUX <i>Co-Coordonnateur :</i> Dr V. BOIGE	Etude de phase II randomisée évaluant l'aflibercept associé au schéma LV5FU2 en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques non résécables	LV5FU2 vs LV5FU2 + aflibercept	FFCD	118 (5) Nombre de centres inscrits : 49 Nombre de centres ouverts : 30
FFCD 1302 Phase II monobras 1 ^{ère} ligne : FOLFIRI + AFLIBERCEPT CCR métastatique <i>Coordonnateur :</i> Pr J. TAÏEB <i>Co-Coordonnateur :</i> Dr O. COLUSSI	Efficacité et tolérance de l'Aflibercept associé à une chimiothérapie par folfiri en 1 ^{ère} ligne de traitement chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique	Folfiri + Aflibercept jusqu'à progression ou toxicité inacceptable	FFCD	54 (15) Nombre de centres inscrits : 13 Nombre de centres ouverts : 12
FFCD 1404 - REGOLD Phase II monobras Ligne après échec de CT à base de 5FU, anti-VEGF et anti-EGFR REGORAFENIB CCR métastatique de 70 ans et plus * <i>Coordonnateur :</i> Pr Th. APARICIO <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr G. DES GUETZ	Etude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du regorafénib chez les patients de 70 ans et plus atteints d'un adénocarcinome colorectal métastatique	Régorafénib 21 jours / 28 jusqu'à progression ou toxicité inacceptable	FFCD	42 (0) Nombre de centres inscrits : 59 Nombre de centres ouverts :
PRODIGE 49 - FFCD 1501 - OSCAR Phase II randomisée 1 ^{ère} ligne Oxa en IA vs IV CCR M+* <i>Coordonnateur :</i> Pr J. TAÏEB <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr M. DUCREUX	Oxaliplatine Systémique ou en Chimiothérapie intra-artérielle combiné au LV5FU2 et panitumumab en 1 ^{ère} ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques limités au foie	LV5FU2 + pani + ox IA vs LV5FU2 + pani + ox IV	FFCD	112 (0) Nombre de centres inscrits : 16 Nombre de centres ouverts :
PRODIGE 18 (ACCORD 22) Phase II, randomisée de 2nd ligne chez des patients kras sauvage <i>Coordonnateur :</i> Dr J. BENNOUNA <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr M. HEBBAR	Essai de phase II, randomisé multicentrique, évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie standard à base de fluoropyrimidine associée au cétuximab ou au bevacizumab, chez des patients KRAS sauvage, atteints d'un cancer colo-rectal métastatique, en progression après une 1 ^{ère} ligne de traitement avec bevacizumab	CT à base de fluoropyrimidine +/- cétuximab ou +/- bevacizumab dans CCR M+ en progression après une 1 ^{ère} ligne de traitement avec bevacizumab	UNICANCER 	132 (133) Nombre de centres inscrits : 45 Nombre de centres ouverts : 40

* Essais à venir



FFCD 1201 (DEBIRI) Phase II, monobras, 1^{ère} ligne chez des patients avec M+ hépatiques du CCR <i>Coordonnateur :</i> Pr J. TAÏEB <i>Co-Coordonnateur :</i> Dr S. PERNOT	Traitement intra artériel par des microbilles chargées d'irinotecan (debiri) concomitant à une chimiothérapie systémique par folfox chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec métastases hépatiques non résécables	Traitement intra-artériel des métastases hépatiques associées au FOLFOX	FFCD	58 (33) Nombre de centres inscrits : 15 Nombre de centres ouverts : 11
PRODIGE 14 (ACCORD 21) <i>Coordonnateur :</i> Pr M. YCHOU <i>Co-Coordonnateur :</i> R. ADAM	Patients porteurs d'un cancer du colon avec métastases hépatiques	1) Bi-chimiothérapie (Folfiri ou Folfox 4 + bévacizumab ou cetuximab, selon le statut KRAS) ou 2) Tri-chimiothérapie (Folfirinox + bévacizumab ou cetuximab, selon le statut KRAS)	UNICANCER 	256 (256) Nombre de centres inscrits : 45 Nombre de centres ouverts : 38
PRODIGE 28 (UGCI 27 TIME) Phase II randomisée <i>Coordonnateur :</i> Dr V. BOIGE <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr O. BOUCHE	Traitement d'entretien par cetuximab vs observation en cas de CCR M+ avec gène KRAS sauvage répondeur ou contrôlé après 8 cycles de FOLFIRI plus cetuximab	8 cycles de FOLFIRI + cetux puis randomisation cetux vs observation	UNICANCER	136 (34) Nombre de centres inscrits : 59 Nombre de centres ouverts : 37
COHORTE DEBIRI* Adénocarcinome colorectal avec métastases hépatiques <i>Coordonnateur :</i> Dr S. PERNOT <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr J. TAÏEB	Etude de la pratique du debiri en france : indications, associations aux traitements systemiques, efficacite, tolerance		FFCD	300 (0)
CANCERS DU RECTUM				
FFCD 1102 Phase II, 1^{ère} ligne par FOLFIRINOX pour cancer du rectum avec métastases synchrones non résécables <i>Coordonnateur :</i> Dr J-B. BACHET <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr P. ROUGIER	Etude de phase II : Traitement de première ligne par Folfirinox pour les patients ayant un cancer du rectum avec métastases synchrones non résécables	FOLFIRINOX pour cancer du rectum avec métastases synchrones non résécables	FFCD	65 (65) Nombre de centres inscrits : 44 Nombre de centres ouverts : 42

* Essais à venir



PRODIGE 23 (ACCORD 23) : Phase III, adénocarcinome du rectum localement avancé sous-péritonéal <i>Coordonnateur :</i> Pr T. CONROY	Etude randomisée multicentrique de phase III comparant une radiochimiothérapie préopératoire à une chimiothérapie néoadjuvante Folfirinox suivie de radiochimiothérapie préopératoire pour les patients atteints de cancers du rectum localement avancés (PRODIGE - GERCOR-SFRO)	FOLFIRINOX suivie de radiochimiothérapie préopératoire	UNICANCER	460 (235) Nombre de centres inscrits : 49 Nombre de centres ouverts : 35
VOIES BILIAIRES				
PRODIGE 12 (ACCORD 18) Voies biliaires adjuvant <i>Coordonnateur :</i> Dr E. BOUCHER <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr J-M. PHELIP	Essai de phase III multicentrique randomisé, comparant l'effet d'une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par gemcitabine - oxaliplatine à 85 mg/m ² (GEMOX 85) à une surveillance, chez des patients opérés d'un cancer des voies biliaires	GEMOX vs Surveillance	UNICANCER CLOS AUX INCLUSIONS janvier 2014	190 (196) Nombre de centres inscrits : 39 Nombre de centres ouverts : 37
PRODIGE 38 - AMEBICA * <i>Coordonnateur :</i> Pr J-M. PHELIP <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr D. MALKA Dr C. NEUZILLET	Etude de phase II-III AMEBICA 01 Chimiothérapie de type FOLFIRINOX modifié vs chimiothérapie de type GEMCIS dans les tumeurs des voies biliaires localement évoluées, non résécables et/ou métastatiques	GEMCIS vs FOLFIRINOX	CHU St Etienne	<u>Phase II</u> 138 (0) <u>Phase III</u> 128 (0)
CARCINOME HEPATOCELLULAIRE				
PRODIGE 16 (FFCD 0905) Phase II randomisée, CHC localisés non opérables <i>Coordonnateur :</i> Pr M. HEBBAR <i>Co-Coordonnateurs :</i> Pr T. DE BAERE Dr J-D. GRANGE		Chimioembolisation + placebo vs Chimioembolisation + sunitinib	FFCD	Phase II 76 (79) CLOSE <u>Phase III</u> + 120 (0) Nombre de centres inscrits : 31 Nombre de centres ouverts : 30
PRODIGE 21 Phase II randomisée, CHC CHILD B <i>Coordonnateur :</i> Pr JF. BLANC <i>Co-Coordonnateur :</i> Dr E. BOUCHER	Essais de phase II randomisé comparant l'administration en continu de sorafenib (800mg/j) ou de pravastatine (40 mg/j) ou de l'association sorafenib-pravastatine ou des soins de support pour le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose Child B	Sorafenib vs pravastatine vs sorafenib + pravastatine vs soins de support	CHU Bordeaux	160 (145) Nombre de centres inscrits : 60 Nombre de centres ouvrants : 53

* Essais à venir



* Essais à venir



FFCD 1301 * (REMINET - PRODIGE 31) Phase III, tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques non résécables <i>Coordonnateur :</i> Pr C. LEPAGE <i>Co-Coordonnateur :</i> Pr T. WALTER	Etude européenne multicentrique de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant le lanréotide en traitement d'entretien chez des patients avec tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques non résécables après un traitement de première ligne	Lanréotide en entretien du contrôle tumoral après la 1 ^{ère} ligne de CT	FFCD	Phase II 118 (9) Phase III 104 (0) Nombre de centres inscrits : 30 Nombre de centres ouverts : 18
COHORTE TUMEURS RARES				
Cohorte tumeurs rares <i>Coordonnateur :</i> Pr J-F. EMILE	Objectif de faire progresser les connaissances sur les tumeurs rares digestives en constituant de grandes séries multicentriques de patients atteints de ces tumeurs		FFCD	79
ADENOCARCINOMES DE L'INTESTIN GRELE				
FFCD 1405 - PRODIGE 33 (BALLAD - France) * <i>Coordonnateur :</i> Pr T. APARICIO <i>Co-Coordonnateur :</i> Dr C. LAFOUCHARDIERE	Etude évaluant le bénéfice potentiel d'une chimiothérapie adjuvante pour l'adénocarcinome de l'intestin grêle	<u>Groupe 1</u> Patients pour qui le bénéfice d'une CT adj n'est pas certain (observation versus CT par LV5FU2/ capécitabine seule ou associée à l'oxaliplatine) <u>Groupe 2</u> Patients pour qui le bénéfice d'une CT adj est certain (LV5FU2/ capécitabine +/- oxaliplatine)	CHU Dijon	100 patients pour la France Nbre de centres inscrits : 42 Nbre de centres ouverts : 28

* Essais à venir





AGENDA DE LA FFCD EN 2015

25 - 29 septembre 2015

ESMO 2015

Messe Wien Exhibition & Congress Centre

Messeplatz 1

1021 Vienna, Austria

<http://http://www.europeancancercongress.org/>



2-3 octobre 2015

**COURS INTENSIF DE
CANCÉROLOGIE DIGESTIVE**

Roumanie



15 -16 octobre 2015

**COURS INTENSIF DE CANCÉROLOGIE
DIGESTIVE**

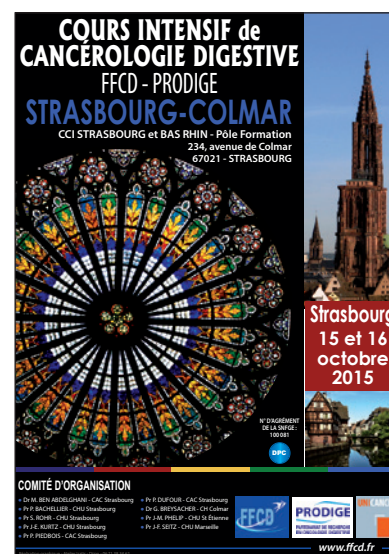
STRASBOURG COLMAR

CCI STRASBOURG et BAS RHIN

Pôle Formation

234, avenue de Colmar - 67021 - Strasbourg

<http://www.ffcd.fr/index.php/actu/318>



ET EN 2016

► **Réunion des RIR** : 28 janvier 2016 - Paris

► **Les journées françaises de cancérologie digestive** - 28 & 29 janvier 2016 - École du Val de Grâce - Paris

► **JFHOD - Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive**

17 - 20 mars 2016 - Palais des Congrès - Paris

<http://www.jfhod.com>

► **Cours intensifs de Cancérologie Digestive** : Marseille (avril 2016)

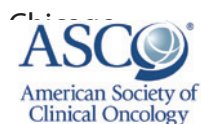
► **Journée de printemps** : La Roche sur Yon (juin 2016)

► **Cours intensifs de Cancérologie Digestive** : Orléans (octobre 2016)



► **ASCO 2016**

3 - 7 juin 2016



Rédacteurs en chef : R. GUIMBAUD, L. DAHAN

Comité de rédaction : Pascal ARTRU, Côme LEPAGE, Gérard LLEDO, Rosine GUIMBAUD, Astrid LIEVRE et Julien TAÏEB

Coordination : Cécile GIRAULT - Réalisation graphique : Atelier Isatis - Date de parution : Septembre 2015 - ISSN : En cours